



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



GUÍAS Y CONSENSOS

Recomendaciones de buena práctica clínica en la prescripción y deprescripción de inhibidores de la bomba de protones. Revisión por expertos de la AMG



L.R. Valdovinos-García^{a,b,*}, A.S. Villar-Chávez^c, F.M. Huerta-Iga^d,
M. Amieva-Balmori^e, J.S. Arenas-Martínez^f, R. Bernal-Reyes^g,
E. Coss-Adame^f, O. Gómez-Escudero^h, P.C. Gómez-Castañosⁱ,
M. González-Martínez^j, E.C. Morel-Cerda^k, J.M. Remes-Troche^e,
M.C. Rodríguez-Leal^l, D. Ruiz-Romero^c, M.A. Valdovinos-Díaz^m,
G. Vázquez-Elizondoⁿ, J.A. Velarde-Ruiz Velasco^k y M.R. Zavala-Solares^o

^a Departamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Ciudad de México, México

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Acoxa, Ciudad de México, México

^d Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Torreón, Torreón, México

^e Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Intestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^f Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^g Consultor de Gastroenterología. Sociedad Española de Beneficencia. Pachuca, México

^h Clínica de Gastroenterología, Endoscopia y Motilidad Gastrointestinal, Endoneurogastro, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México

ⁱ Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, México

^j Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Endoscopia, Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI IMSS, Ciudad de México, México

^k Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, México

^l Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Valle Oriente, Monterrey, México

^m Servicio de Gastroenterología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

ⁿ Servicio de Gastroenterología, Centro de Enfermedades Digestivas ONCARE, Monterrey, México

^o Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Centro Sur, Querétaro, México/ORCID: 0000-0002-4200-0928

Recibido el 26 de mayo de 2024; aceptado el 13 de noviembre de 2024

* Autor para correspondencia. Calle Puente de Piedra 150 Torre 2 - 618. Colonia Toriello Guerra. C.P. 14050. Ciudad Tlalpan, CD MX. Teléfono: + 525543039758.

Correo electrónico: drprapul@gmail.com (L.R. Valdovinos-García).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.11.004>

0375-0906/© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Inhibidor de la bomba de protones;
Prescripción;
Deprescripción;
Efectos adversos

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos ampliamente conocidos, son utilizados con bastante frecuencia e indicados en múltiples enfermedades relacionadas al ácido, tanto a corto como a largo plazo.

Objetivo: Esta es una revisión de expertos que establece recomendaciones de buena práctica clínica para la adecuada prescripción y deprescripción de los IBP.

Métodos: Las recomendaciones de buena práctica clínica se generaron por un grupo de expertos en uso de los IBP, miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), después de hacer una extensa revisión de la literatura publicada y de discutir cada recomendación en una reunión presencial. Este documento no pretende ser una guía de práctica clínica con la metodología que este formato requiere.

Resultados: Un total de 18 expertos en el uso de los IBP elaboraron 22 recomendaciones de buena práctica clínica para la prescripción a corto, largo plazo y a demanda, reconocimiento de efectos adversos y finalmente la deprescripción de los IBP en las enfermedades relacionadas al ácido.

Conclusiones: Actualmente, existe evidencia científica para el uso de los IBP en múltiples enfermedades, en algunas de ellas a corto plazo (4-8 semanas), en otras a demanda (por cortos periodos de tiempos hasta mejorar los síntomas) o a largo plazo (sin suspender). Se les han atribuido múltiples efectos adversos, sin embargo, la mayoría no tienen una asociación causal bien establecida. No obstante, los IBP debe ser suspendidos cuando no exista una indicación clara. Estas recomendaciones pretenden ayudar a médicos generales y especialistas en la prescripción y deprescripción de los IBP.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Proton pump inhibitor;
Prescription;
Deprescription;
Adverse effects

Good clinical practice recommendations for proton pump inhibitor prescription and deprescription. A review by experts from the AMG

Abstract

Introduction and aim: Proton pump inhibitors (PPIs) are widely known drugs that are used quite frequently and indicated in both the short and long terms, in numerous acid-related diseases. Our aim was to produce an expert review that establishes recommendations for the adequate prescription and deprescription of PPIs.

Methods: A group of experts in PPI use that are members of the *Asociación Mexicana de Gastroenterología* (AMG), after extensively reviewing the published literature and discussing each recommendation at a face-to-face meeting, prepared the present document of good clinical practice recommendations. This document is not intended to be a clinical practice guideline or utilize the methodology said format requires.

Results: Eighteen experts on PPI use developed 22 good clinical practice recommendations for prescribing short-term, long-term, and on-demand PPIs, recognizing adverse events, and lastly, deprescribing PPIs, in acid-related diseases.

Conclusions: At present, there is scientific evidence on PPI use in numerous diseases, some in the short term (4-8 weeks), others on-demand (for short periods until symptoms improve), or in the long term (without suspending). Numerous adverse effects have been attributed to PPIs, but the majority have no well-established causal association. Nevertheless, PPIs should be suspended when there is no clear indication for their use. These recommendations aim to aid general physicians and specialists, with respect to PPI prescription and deprescription.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre los medicamentos más prescritos a nivel mundial;

aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que consumen IBP continúan tomándolos por al menos 1 año¹ y en estudios observacionales dos terceras partes de los pacientes los toman sin una indicación apropiada². En los últimos

años, han surgido preocupaciones por la creciente prevalencia de los pacientes que reciben tratamiento con IBP a largo plazo, sobre los efectos adversos y su uso inadecuado. Por lo tanto, esta revisión tiene por objetivo hacer recomendaciones basadas en la evidencia científica reciente, discutida por un grupo de expertos para la adecuada prescripción y deprescripción de los IBP.

Métodos

Esta revisión de 18 expertos fue comisionada por la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG). Los especialistas se seleccionaron en función de su trayectoria académica docente, de investigación y asistencial con especial conocimiento en el uso y deprescripción de los IBP. Se realizó una extensa revisión de la literatura de los últimos 20 años sobre los IBP, indicaciones, dosis a corto y largo plazo, uso a demanda, efectos adversos, así como la deprescripción adecuada de los IBP. Los expertos se dividieron en 6 grupos de trabajo para revisar las publicaciones y elaborar recomendaciones sobre: 1) Definición de los IBP disponibles en México, diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas de los IBP; 2) Indicaciones y dosis de los IBP a corto plazo; 3) Indicaciones y dosis de los IBP a demanda; 4) Indicaciones y dosis de los IBP a largo plazo; 5) Efectos adversos a largo plazo con el uso de IBP y 6) Deprescripción de los IBP. La versión 1.0 de las recomendaciones realizadas por cada uno de los grupos fue discutida y votada por todos los expertos en una reunión presencial. La versión 2.0 de los enunciados, creada en la reunión presencial, fue nuevamente revisada y corregida por cada uno de los grupos dando por resultado la versión 3.0. Esta última fue sometida a una lectura final por todos los participantes para su aprobación y se generó el documento que aquí se presenta.

Inhibidores de bombas de protones

Los IBP H^+K^+ -ATPasa de las células parietales de las glándulas de la mucosa gástrica son derivados imidazólicos formados por anillos de piridina y benzimidazol unidos por un grupo metilsulfínil. El primero de los medicamentos con uso clínico aprobado en el año 1989 fue el omeprazol (OME); posteriormente se hicieron sustituciones en los anillos de piridina y/o benzimidazol para crear alternativas farmacológicas tratando de mejorar la rapidez y eficacia de estos fármacos, así como la prevención de posibles efectos colaterales.

Los IBP son bases débiles, lábiles al ácido, que necesitan protección con capa entérica o gránulos cubiertos, a veces en combinación con bicarbonato, para obtener una neutralización temporal del pH intragástrico que garantice su integridad y paso al duodeno para su absorción y mejor efecto; de ahí la importancia de que al ingerirlos no se abran las cápsulas o se fraccionen las tabletas. Una vez absorbidos llegan a través de la circulación sistémica a las células parietales de las glándulas gástricas que, a su vez, requieren la expresión canalicular activa de las bombas de H^+K^+ -ATPasa para que ocurra el enlace en respuesta a una comida³. No todas las bombas están activas al momento de una comida, por lo que solo dos terceras partes de las bombas pueden ser

inhibidas y se requieren entre 3 a 5 días para poder obtener el máximo efecto de los IBP.

Los IBP se metabolizan en el sistema citocromo P450 (CYP450) en el hígado, teniendo como principales vías la del citocromo 2C19 (CYP2C19) y 3A4 (CYP3A4)⁴. Estas vías son compartidas con otros medicamentos y potencialmente puede haber interacciones con los IBP en menor o mayor grado⁵.

Por otra parte, a pesar de ser medicamentos seguros para el paciente, el uso de los IBP por periodos prolongados no está exento de eventos adversos. La mayoría de los eventos adversos se han descrito en estudios de asociación y solo en algunos se ha demostrado causalidad.

La llegada de los IBP estableció un paradigma en el tratamiento de todas las enfermedades relacionadas al ácido clorhídrico. Su superioridad con respecto a otros medicamentos en la prevención, así como en el control de los síntomas y la cicatrización de las erosiones y úlceras, su papel en el manejo de las complicaciones, así como su beneficio en la erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) está bien establecido⁶.

Los IBP que comercialmente se encuentran disponibles en México se agrupan en la [tabla 1](#), incluyendo sus dosis, vía de administración, vida media y vía principal de metabolismo hepático.

Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones

La deprescripción es un proceso clínico cuidadosamente planeado y supervisado que implica reducir o suspender medicamentos que no son útiles, necesarios, pueden causar daño o no proporcionan beneficios adicionales a largo plazo. El objetivo principal de la deprescripción es reducir la cantidad de medicamentos, minimizar los posibles daños y mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, este proceso puede ser difícil, especialmente si el medicamento no está causando daño aparente y el paciente está acostumbrado a su uso. En el caso específico de los IBP, hay poca evidencia sólida sobre cómo deprescribirlos de manera efectiva^{7,8}.

Todos los pacientes que toman IBP deben someterse a una revisión periódica de las indicaciones a las 4 u 8 semanas del uso de estos medicamentos y en el caso de no existir una indicación, estos fármacos deben ser considerados para una estrategia de deprescripción^{8,9}.

A continuación, se presentan algunas definiciones operacionales⁸⁻¹¹:

- **Deprescripción:** proceso de reducción y/o suspensión de un medicamento tras considerar la indicación terapéutica, riesgos y beneficios.
- **Deprescripción abrupta/rápida:** suspensión total inmediata de un medicamento desde la dosis habitual.
- **Tratamiento a demanda:** administración de un medicamento decidida por el paciente con base en la presencia de síntomas. El paciente tomará el medicamento cuando presente síntomas y lo suspenderá al desaparecer las molestias.

Tabla 1 IBP comercialmente disponibles en México y sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas

IBP	Dosis (mg)	Dosis estándar mg/día	IV	Biodisponibilidad (%)	Vida media (h)	% pH > 4 (gástrico) en 24 h	Metabolismo hepático	Metabolismo CYP2C19 (%)
Omeprazol (6,7)	10, 20, 40	20	Sí	30-40	0.5-1.0	49.16	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	> 80
Pantoprazol (6,7)	20, 40	40	Sí	77	1.0-1.9	41.94	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	> 80%
Lansoprazol (6,7)	15, 30	15	No	80-85	1.6	47.98	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	> 80
Rabeprazol (6)	20	20	No	52	1.0-2.0	50.53	CYP2C19	Mínimo
Esomeprazol (6)	20, 40	20	Sí	64-90	1.3-1.6	58.43	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	70
Dexlansoprazol (8)	30, 60	30	No	ND	1.0-2.0	58	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	> 80
Ilaprazol (9)	10, 20	10	No	95	5.2	67.1	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	ND
Levopantoprazol (10)	20	20	No	77	ND	47.1	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	ND
Omeprazol + NaHCO ₃ (6)	20 + 1100	20 + 1100	No	30 -40	0.5-1.0	58	CYP2C19 (mayor) CYP3A4 (menor)	> 80
Dexrabeprazol (11)	10	10	No	52	1	ND	CYP2C19	ND

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ND: no disponible.

- *Tratamiento intermitente*: administración diaria del anti-secretor por períodos predeterminados, usualmente de 2-8 semanas, seguidos por el mismo tiempo de suspensión.
- *Tratamiento largo plazo o continuo*: cualquier forma de tratamiento ininterrumpido, sea a dosis doble o estándar.
- *Deprescripción gradual*: reducción de la dosis total diaria del anti-secretor en forma paulatina, en un período determinado de tiempo, hasta llegar a la dosis mínima de mantenimiento que controle los síntomas. Puede dividirse en intermitente o dosis menor, la cual puede ser de dosis doble a estándar, de dosis estándar a cada tercer día, o dividida en 2-3 veces por semana.

El proceso de deprescripción de un medicamento consiste en una serie de 5 pasos¹¹:

1. Revisar indicaciones y efectividad.

2. Evaluar el balance entre riesgo y beneficio de uso crónico.
3. Evaluar las preferencias del paciente.
4. Decidir si continuar, reducir dosis, o suspender el medicamento.
5. Deprescribir y monitorizar.

Indicaciones y dosis de los IBP a corto plazo

Recomendación 1: En la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) recomendamos los IBP a dosis estándar por 4 semanas.

El objetivo del tratamiento en la ERNE a corto plazo con los IBP es lograr un adecuado control sintomático, el cual se alcanza en el 50-60% de los pacientes, con una dosis estándar y con tasas de respuesta sintomática similares entre todos los IBP. Sin embargo, esta baja respuesta se puede explicar

debido a la gran heterogeneidad, ya que la mayoría de los ensayos clínicos solo consideran como ERNE a los pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y endoscopia sin erosiones, sin realizar medición objetiva de reflujo por pHmetría^{12,13}. En un metaanálisis se observó que la respuesta a corto plazo por 4 semanas de los IBP a dosis estándar en los pacientes con enfermedad erosiva (EE) fue del 72%, en ERNE sin pHmetría fue del 50% y en ERNE con pHmetría positiva del 73%, concluyendo que en los pacientes con ERNE bien definida, la tasa de respuesta a las 4 semanas con los IBP es comparable a la tasa de respuesta en los pacientes con EE¹⁴.

Recomendación 2: Se recomienda tratamiento de cicatrización para la ERGE con dosis estándar para esofagitis leves (Los Ángeles A y B) por 8 semanas, a dosis doble en esofagitis grave (Los Ángeles C y D) por 8 semanas, los pacientes con esofagitis grado B, C y D deberá pasar posterior a dosis de mantenimiento.

Los IBP son los fármacos de primera elección en la ERGE erosiva¹². El objetivo del tratamiento es el control sintomático y la curación de la mucosa, lo cual se logra con el uso de IPB en casi el 80% de los casos de esofagitis erosiva a dosis estándar¹⁵. El uso de dosis doble se recomienda en aquellos que no responden al tratamiento con dosis estándar y en los casos con esofagitis grave (Los Ángeles C y D), con el propósito de lograr una mayor supresión ácida¹⁶.

En los casos de esofagitis erosiva grado B, C y D de Los Ángeles, se recomienda continuar con dosis de mantenimiento una vez pasadas las primeras 8 semanas del tratamiento para mantener la curación de la mucosa. En estos casos recurrencia de las erosiones puede ocurrir en tan solo 1 a 2 semanas después de la suspensión del IBP¹⁷, y recurrencia en casi el 100% de los casos de esofagitis grado C después de 6 meses.

La esofagitis grado A no se considera una complicación de la ERGE erosiva y menos del 60% de estos pacientes tiene síntomas de reflujo¹⁸, por lo que no se recomienda la terapia de mantenimiento.

Recomendación 3: En la dispepsia funcional (DF) para ambos subtipos (síndrome de malestar postprandial y síndrome de dolor epigástrico) los IBP se recomiendan a dosis estándar por 4 semanas.

Diferentes guías recomiendan como tratamiento de primera línea para los pacientes con DF la terapia estándar con IBP una vez al día durante 4 semanas^{19,20}. Un metaanálisis de Cochrane, que incluyó 6172 pacientes de 18 ensayos clínicos aleatorios (ECA), confirmó que los IBP son más efectivos que el placebo en la reducción de los síntomas globales en la DF (RR: 0.88; IC 95%: 0.82-0.94; NNT 11). No hubo diferencia entre las dosis bajas y altas de IBP, el tipo de IBP y la presencia de *H. pylori*²¹. Recientemente un metaanálisis en red de 16 ECA con 6017 pacientes con DF, analizó la mejoría de síntomas con IBP a dosis baja < 20 mg, dosis estándar \geq 20 a \leq 30 mg y dosis alta > 30 mg. Se concluyó que los IBP son más efectivos que el placebo tanto en el grupo de los IBP en dosis estándar (RR: 0.86; IC 95%: 0.78-0.95) como en dosis bajas (RR: 0.89; IC 95%: 0.81-0.97), sin beneficio con los IBP en dosis altas (RR: 0.86; IC 95%: 0.74-1.01)²².

Aunque los IBP son antiseoretos, algunos estudios han demostrado que los pacientes con DF tienen incremento de la permeabilidad e inflamación duodenal, con infiltración

de eosinófilos y mastocitos cerca de las neuronas del plexo submucoso²³. Recientemente, en un estudio prospectivo, el pantoprazol a dosis de 40 mg/día por 4 semanas no solo produjo una mejoría de los síntomas en los pacientes con DF, sino también una disminución de la permeabilidad y eosinofilia duodenal, así como del recuento de mastocitos, lo que podría explicar el efecto de los IBP en la DF²⁴.

Recomendación 4: En la erradicación de *Helicobacter pylori* recomendamos dosis doble de los IBP por 14 días.

La supresión ácida inadecuada puede disminuir la eficacia del tratamiento de erradicación de la infección por *H. pylori* por medio de varios mecanismos. Con frecuencia, la dosificación óptima de los IBP se pasa por alto por lo que la prescripción adecuada de los mismos puede mejorar las tasas de erradicación de *H. pylori*. En caso de infección por *H. pylori*, el utilizar doble dosis de IBP y los esquemas de antibióticos adecuados durante 14 días puede aumentar la probabilidad de éxito en la erradicación de *H. pylori*²⁵.

Recomendación 5: En hemorragia aguda de tubo digestivo alto no variceal recomendamos un bolo inicial intravenoso (IV) de IBP de 80 mg seguido de infusión o dosis altas IV de IBP cada 12 h.

El objetivo del tratamiento médico es mantener un pH intragástrico > 6 con la finalidad de promover la agregación plaquetaria, estabilizar el coágulo y la cicatrización²⁶. Los ensayos clínicos han demostrado que la infusión IV de dosis altas de IBP fue superior a placebo para disminución del riesgo de resangrado por úlcera péptica.

En los pacientes con hemorragia activa o hemorragia de tubo digestivo alto no variceal, un reciente metaanálisis de Laine et al. encontró un beneficio significativo del uso de IBP IV a altas dosis posterior a terapia endoscópica al disminuir el riesgo de hemorragia recurrente²⁷; no obstante, en un metaanálisis más reciente de 6 ECA solo demostró una reducción en la necesidad de tratamiento endoscópico en la endoscopia índice sin que esto tenga un impacto en la mortalidad o necesidad de cirugía²⁸. Dos consensos sugieren un esquema con dosis alta de IBP (80 mg en bolo a dosis única seguido por infusión de 8 mg/h durante 72 h)^{29,30}. No obstante, la dosificación intermitente en comparación con el esquema de bolo con infusión ha mostrado tasas de efectividad similares³¹.

Recomendación 6: En el tratamiento de la úlcera gástrica, se recomienda el uso de los IBP a dosis estándar por 4-8 semanas.

Desde la llegada de los IBP en la década de los noventa, múltiples ensayos clínicos demostraron que estos fármacos eran más eficaces que los antagonistas de los receptores de la histamina tipo 2 (ARH2) en el tratamiento de las úlceras gastroduodenales³², debido a su mayor potencia y duración de la inhibición de la producción ácida. La dosis recomendada es la dosis estándar (p. ej., esomeprazol 20 mg, OME 20 mg, pantoprazol 40 mg, etc.) una vez al día. La resolución de los síntomas es rápida y en la mayoría de los pacientes la cicatrización se produce a las 4 semanas de tratamiento. Para aquellos pacientes que no cicatrizan por completo después del tratamiento inicial, la cicatrización ocurre generalmente durante las cuatro semanas siguientes de la terapia^{33,34}. Si la úlcera estaba asociada a *H. pylori* es necesario dar

el tratamiento de erradicación para evitar la recurrencia.

Los pacientes con úlceras (idiopáticas) negativas para *H. pylori* y sin consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]/aspirina pueden tener una alta tasa de recurrencia y es probable que requieran un tratamiento a largo plazo (> 8 semanas)³⁵.

Recomendación 7: En el tratamiento de la úlcera duodenal, se recomienda el uso de los IBP a dosis estándar por 4 semanas.

A dosis estándar los IBP por 4 semanas, brindan tasas de cicatrización en el caso de úlceras duodenales por arriba del 90%³². La dosis recomendada en pacientes con úlcera duodenal activa es la estándar una vez al día. La resolución de los síntomas es rápida y en la mayoría de los pacientes se produce la cicatrización en 2 semanas^{26,32}. Para aquellos pacientes que no cicatrizaron después del tratamiento inicial, la cicatrización ocurre generalmente durante las 2 semanas siguientes de tratamiento. En un metaanálisis de 24 ensayos clínicos controlados que incluyen 6,188 pacientes se demuestra que, en comparación con los ARH2, pantoprazol 40 mg/día y lansoprazol 30 mg/día por 4 semanas aumentan significativamente la tasa de curación (RR: 2.96; IC 95%: 1.78-5.14 y RR: 2.04; IC 95%: 1.13-3.53, respectivamente)³⁶. Además, un metaanálisis en red demostró que no había diferencias significativas en la tasa de curación a las 4 semanas de la úlcera duodenal tratada con los diferentes IBP.

Al igual que en la úlcera gástrica, si existe infección por *H. pylori*, deberá de tratarse con el esquema de erradicación apropiado.

Recomendación 8: Se recomienda el uso de profilaxis con los IBP en los pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva con factores de riesgo para úlceras por estrés.

Las úlceras por estrés (parte de la enfermedad de la mucosa inducida por estrés) son una entidad que se presenta en los pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva (UTI) y representa una de las causas significativas de estancia prolongada, así como de mortalidad incrementada³⁷. Se estima que aproximadamente del 75 al 100% de los pacientes a quienes se les realiza una endoscopia en las primeras 72 h posterior a la aparición de entidades críticas presentan lesiones en la mucosa y clínicamente se presenta con manifestaciones como sangrado oculto positivo en heces, melena, emesis por sonda nasogástrica en posos de café hasta hematoquecia que condiciona inestabilidad hemodinámica³⁸.

Estimaciones en metaanálisis sugieren que el sangrado clínicamente significativo se estima alrededor del 1% que, no obstante, su baja frecuencia, representa una causa de mortalidad significativa en este grupo de enfermos³⁷. Los principales factores de riesgo incluyen la ventilación mecánica por más de 48 h (RR: 15.6) y la presencia de coagulopatía (RR: 4.3)³⁹. En diferentes metaanálisis, el uso de profilaxis en este grupo de enfermos reduce el riesgo en un 60%. No existe diferencia entre la frecuencia de los IBP (una o 2 veces al día), la dosis y la vía de administración (enteral vs. IV) para disminuir el riesgo de sangrado, por lo que se recomienda utilizar la dosis estándar y la duración se mantendrá hasta que el paciente ya no presente factores de riesgo^{37,40,41}.

Indicaciones y dosis de IBP a demanda

Recomendación 9: Recomendamos el uso de los IBP a demanda en el tratamiento de mantenimiento de la ERNE y de la esofagitis leve.

El tratamiento a demanda con los IBP consiste en que el paciente decide tomar la dosis de IBP cuando presenta síntomas de ERGE y lo suspende cuando desaparecen las molestias. Este esquema es diferente del tratamiento intermitente en el cual el médico prescribe una dosis diaria de IBP por un tiempo corto (1-2 semanas) independientemente de la presencia de síntomas. Se utilizan dosis estándar de los IBP y se recomienda utilizar la dosis mínima necesaria para controlar los síntomas^{12,42,43}.

Las indicaciones de tratamiento con los IBP a demanda son dos: la ERNE y la esofagitis leve grado A de los Ángeles^{12,42,43}. La eficacia de este tratamiento en ERNE y esofagitis leve ha sido evaluada en 2 metaanálisis recientes^{44,45}. En el primero, se evaluaron 10 ECA con 4,574 pacientes en los cuales se comparó el tratamiento a demanda vs. tratamiento diario o placebo. Los resultados mostraron que el tratamiento a demanda fue mejor que el tratamiento diario con IBP (RM: 0.50; IC 95%: 0.35-0.72) en ambos grupos de pacientes. Comparado contra placebo, el tratamiento a demanda fue efectivo en los pacientes con ERNE o con esofagitis leve (RM: 0.22; IC 95%: 0.13-0.36 y RM: 0.18; IC 95%: 0.11-0.31, respectivamente). En el segundo metaanálisis, se incluyeron 11 ECA en los pacientes con ERNE y esofagitis leve cuyos resultados mostraron que el tratamiento a demanda tuvo desenlaces similares al tratamiento continuo con los IBP en términos de falla terapéutica (RM: 1.26; IC 95%: 0.76-2.07). Ambos metaanálisis concluyen que la terapia a demanda es efectiva en el manejo de la ERNE y la esofagitis leve. Cabe aclarar que en la evaluación de estos estudios la definición de esofagitis leve se basó en el grado I de la clasificación de Savary Miller equivalente al grado A de la clasificación de Los Ángeles. Aunque es opinión de expertos que el tratamiento de mantenimiento a demanda puede recomendarse en los pacientes con esofagitis B de Los Ángeles se requieren de ensayos clínicos controlados que apoyen esta recomendación^{12,42,43}.

Además, el uso de los IBP a demanda ha mostrado ser la estrategia más costo/efectiva en el tratamiento de mantenimiento de la ERNE⁴⁶.

Indicaciones y dosis de los IBP a largo plazo

Recomendación 10: Se recomienda tratamiento de mantenimiento a dosis estándar en los pacientes con variantes erosivas B, C y D de la ERGE.

La naturaleza crónica y recurrente de la enfermedad por reflujo afecta la calidad de vida y ocasiona complicaciones por lo que requiere de un control óptimo para evitar dichas afectaciones. Esto es especialmente importante con el fenotipo erosivo de la enfermedad por reflujo ya que tiene potencial de inducir complicaciones (hemorragia, estenosis). Los IBP son los fármacos con mayor evidencia científica que respalda su uso en la enfermedad por reflujo en particular en el fenotipo erosivo.

El espectro del fenotipo erosivo de la enfermedad por reflujo se basa actualmente en la clasificación de Los Ánge-

les, la cual ha sido extensamente validada⁴⁷. Investigaciones subsiguientes han determinado que la variabilidad interobservador del grado A de la clasificación de Los Ángeles es alta, y que no se puede realizar un diagnóstico concluyente de ERGE en este subgrupo de pacientes⁴⁸. Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes con clasificación B de Los Ángeles tienen diagnóstico concluyente de reflujo, al demostrar presencia de una exposición al ácido elevada y respuesta al tratamiento similar a la variante C de Los Ángeles⁴⁹.

Derivado de lo anterior, se requiere utilizar tratamiento para inducir la cicatrización, pero también de mantenimiento en estas variantes erosivas (B, C y D). La evidencia sugiere que la tasa de recaída de las variantes erosivas, tras 6 meses de suspender el tratamiento a dosis simple de los IBP, es del 6 al 42%. Estudios sugieren que 6 meses después de suspender la terapia con los IBP, solo el 10% de los pacientes con esofagitis erosiva todavía están en remisión⁵⁰. Por lo tanto, los IBP están indicados como terapia de mantenimiento para prevenir las recurrencias tanto de los síntomas como de las lesiones de las mucosas y el uso a largo plazo de los IBP ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE. UU.⁵¹⁻⁵⁶.

Un ECA mostró que OME 20 mg/una vez al día fue capaz de mantener al 80% de los pacientes con esofagitis erosiva libres de lesiones de la mucosa después de 12 meses de tratamiento continuo, además de observar que este fármaco fue significativamente superior tanto a ranitidina como a cisaprida⁵⁰. Posteriormente se obtuvieron resultados similares con lansoprazol (15 y 30 mg/una vez al día), que demostró ser capaz de mantener alrededor del 80% de los pacientes con esofagitis erosiva en remisión al año⁵⁷. Por tanto, los IBP son útiles como terapia de mantenimiento para prevenir recurrencias tanto de síntomas como de lesiones mucosas en los pacientes con variante erosiva, especialmente en aquellos con las lesiones más graves (de B a D, según la clasificación de Los Ángeles). Con pocas excepciones, como grados graves de erosiones, la mitad de la dosis de curación de un IBP suele ser adecuada para el mantenimiento⁵⁸. Por ello, se recomienda que el objetivo de tratamiento a largo plazo sea mantener la dosis más baja de IBP necesaria para controlar los síntomas y la cicatrización de la mucosa esofágica.

Recomendación 11: Se recomienda el uso de los IBP de mantenimiento a la dosis que logre el control sintomático en los pacientes con esófago de Barrett, así como dosis estándar para quimioprevención.

El esófago de Barrett es el reemplazo del epitelio escamoso normal de la parte distal del esófago con metaplasia especializada (con células caliciformes) y es la complicación más importante de la ERGE, porque se considera una lesión premaligna. Se asocia con la exposición máxima al ácido en comparación con las otras formas de esta enfermedad, por lo que el uso de una potente terapia antisecretora con los IBP tiene una fuerte justificación⁵⁹. Algunos estudios han demostrado que los IBP pueden disminuir su progresión a adenocarcinoma⁶⁰.

Un metaanálisis realizado con base en estudios observacionales concluyó que la administración de los IBP lleva a una reducción de riesgo de progresión a displasia de bajo y alto grado, así como de adenocarcinoma (RM: 0.29; IC 95%: 0.12-0.79). A su vez, el mismo metaanálisis detalla que la reduc-

ción del riesgo es mayor con un consumo de los IBP mayor a 2-3 años vs. menos de 2-3 años (RM: 0.45; IC 95%: 0.19-1.06 vs. RM: 1.09; IC 95%: 0.47-2.56, respectivamente)⁶¹.

Por tanto, se recomienda una dosis estándar de los IBP una vez al día para prevenir la transformación de la metaplasia en displasia y neoplasia y este tratamiento debe continuarse de por vida^{34,62,63}. Con base en estos resultados se recomienda que los pacientes asintomáticos con esófago de Barrett mantengan tratamiento con un IBP a largo plazo, si bien no se dispone de una sólida evidencia al respecto.

Recomendación 12: En estenosis péptica se recomienda el tratamiento con dosis estándar de los IBP en forma continua a largo plazo.

La incidencia de estenosis esofágicas ha disminuido dramáticamente en las últimas 2 décadas y esto ha ocurrido en paralelo con un marcado aumento en el uso de los IBP. Por esta razón, la cantidad de estudios y su calidad, ha disminuido y la evidencia es escasa. Un estudio, comparó lansoprazol 30 mg una vez al día vs. ranitidina 300 mg/2 veces al día. El brazo de lansoprazol requirió menos dilataciones y una mayor proporción de pacientes sin disfagia que el brazo de ranitidina⁶⁴.

Otro estudio comparó OME 20 mg/una vez al día y ranitidina 150 mg/2 veces al día en los pacientes con variante erosiva y estenosis péptica concomitante. Se demostró que la administración de OME mejoró la disfagia y requirió de menor frecuencia de dilatación de la estenosis en comparación con ranitidina⁶⁵.

En los pacientes con estenosis péptica, se requiere la intervención por expertos en endoscopia terapéutica para realizar dilatación y rehabilitar el esófago. Es necesario el uso concomitante de los IBP en forma ininterrumpida en esta población con el fin de prevenir progresión y recurrencias.

Recomendación 13: En los pacientes con síndromes de hipersecreción ácida se recomienda el tratamiento con dosis continua de los IBP suficiente para el control de los síntomas a largo plazo.

Los síndromes de hipersecreción ácida, por ejemplo, el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), se caracterizan por una secreción ácida extrema debido a un tumor neuroendocrino que secreta ectópicamente gastrina, resultando en enfermedades como la úlcera péptica y ERGE grave, continua, recidivante dependiente de tratamientos antiácidos⁶⁶. La prevalencia e incidencia exacta se desconoce; aunque es una enfermedad rara. En EE. UU. se estima una frecuencia de un caso por cada millón de habitantes y la edad de presentación es de 7 a 90 años de edad⁶⁷.

El diagnóstico se establece con una gastrina plasmática > 1000 pg/ml y la secreción ácida basal es > 15 mEq/h o bien > 5 mEq/h en los pacientes con gastrectomía o con hipergastrinemia asociada a un pH < 2. Si no es posible obtener la secreción ácida basal, el síndrome de hipersecreción puede ser excluido con un pH gástrico > 2 en ausencia de medicamentos antisecretores. Si el pH es > 2 y la gastrina plasmática se encuentra entre 100-1000 ng/ml, se debe realizar una prueba de estimulación con secretina⁶⁷.

Los síntomas más comunes son: dolor abdominal, diarrea y pirosis, seguido de náusea y vómito en algunos pacientes. La presencia de pliegues gástricos prominentes son un signo de hipersecreción ácida por endoscopia y el 25% pueden presentar hemorragia de tubo digestivo⁶⁷.

En la década de 1980, con el uso generalizado de inhibidores de la H^+K^+ -ATPasa gástrica, el control médico de la hipersecreción de ácido gástrico se hizo posible en casi todos los pacientes. Debido a su mayor potencia y duración de acción de los IBP, lo que permite dosificarlos una o 2 veces al día, los IBP se han convertido en los fármacos de elección para el tratamiento de esta enfermedad. Numerosos estudios de control de la secreción de ácido en los pacientes con estados hipersecretorios respaldan el uso de los IBP a dosis variables y deben titularse individualmente utilizando criterios establecidos para la supresión de ácido en estos pacientes. En los pacientes con estómagos intactos, sin ERGE o neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (NEM1) de moderada a grave, el criterio generalmente aceptado son los fármacos antisecretores que inducen la supresión ácida a < 10 mEq/h durante la hora anterior a la siguiente dosis del fármaco. En los pacientes complicados (ERGE moderada/grave, cirugía Billroth 2 previa o NEM1) puede ser necesaria una mayor inhibición ácida a < 1 mEq/h dependiendo de los hallazgos endoscópicos del tubo digestivo alto⁶⁶. Lansoprazol demostró ser seguro y eficaz en el control de la secreción para el tratamiento de hipersecretorios durante 10 años⁶⁸. La serie de cohorte más grande, con 303 pacientes reportó una mediana de 14 años de tratamiento con los IBP y/o ARH2 y hasta por 48 años⁶⁶.

Los pacientes con síndrome de hipersecreción ácida tienen 2 problemas: el control de la hipersecreción ácida y el tratamiento de los gastrinomas, que son malignos entre el 60 y el 90% de los pacientes. La cirugía sigue siendo la única posibilidad de cura y tratamiento para ambos problemas⁶⁶.

Recomendación 14: En la esofagitis eosinofílica recomendamos el uso continuo de los IBP a dosis estándar a largo plazo.

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad que ocasiona síntomas de disfunción esofágica y en las biopsias se observan al menos 15 eosinófilos por campo de alto poder (60 eos/ mm^2), en este grupo de pacientes debemos descartar otras causas de eosinofilia esofágica⁶⁹.

La primera evidencia sobre la utilidad potencial de los IBP para lograr la remisión clínica e histológica de la EoE se publicó en la literatura pediátrica⁷⁰. El tratamiento con los IBP en dosis altas solía ser una estrategia de diagnóstico para diferenciar la EoE de la esofagitis péptica, actualmente se utiliza como tratamiento para la EoE⁷¹. Las dosis recomendadas de los IBP en adultos son de 20 a 40 mg de OME/2 veces al día o su equivalente; en niños, 1-2 mg/kg de OME/al día o equivalente. La estrategia a largo plazo es utilizar la dosis mínima eficaz para mantener la remisión. Los IBP a la mitad de la dosis inicial mantienen la remisión clínica e histológica en al menos el 75% de los pacientes después de al menos un año de seguimiento. La mayoría de los pacientes que recaen recuperan la remisión después del aumento de la dosis. No hay datos publicados sobre los problemas de seguridad de los IBP en los pacientes con EoE⁷⁰.

Los beneficios del tratamiento con los IBP en la EoE probablemente sean multifactoriales, incluida la reparación de la barrera epitelial esofágica, así como posibles efectos antiinflamatorios directos sobre ciertas citocinas⁷²⁻⁷⁴. *In vitro*, los IBP inhiben la expresión de eotaxina-3 inducida por la citocina Th2 al interferir con la unión del promotor del transductor de señal y el activador de la transcripción⁷⁵. Un metaanálisis reciente demostró que el tratamiento con IBP

Tabla 2 Factores de riesgo para la hemorragia digestiva alta

Antecedente de complicaciones por úlcera péptica, especialmente hemorragia digestiva alta
Edad > 60 años
AINE/COXIB a dosis altas o en combinación con otros fármacos asociados a daño mucoso gástrico como anticoagulantes, esteroides, ISRS o warfarina
Uso de aspirina, aún a baja dosis en adultos mayores, o en combinación con otros fármacos (AINE, COXIB, esteroides, antiagregantes, anticoagulantes)
Uso agudo de AINE/COXIB en los pacientes que toman crónicamente anticoagulantes o antiagregantes

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COXIB: fármacos que inhiben de manera específica la ciclo-oxigenasa-2; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

indujo respuesta clínica y remisión histológica en el 60.8 y el 50.5% de los pacientes, respectivamente^{71,74}.

Recomendación 15: En los pacientes con uso crónico de AINE/ASA y riesgo alto de hemorragia digestiva alta recomendamos el uso continuo de los IBP a dosis estándar.

Tanto los AINE como el ASA son indicados con frecuencia de forma crónica, especialmente en adultos mayores, sobre todo ASA para prevención de eventos cerebrovasculares y cardiopatía isquémica. Sin embargo, existe riesgo de desarrollar complicaciones en el tracto digestivo superior como enfermedad ulcero-péptica y hemorragia digestiva, en este contexto se han realizado múltiples estudios con resultados que favorecen el uso de los IBP en combinación con AINE o ASA para disminuir dicho riesgo. En la [tabla 2](#) se identifican los factores de riesgo para hemorragia digestiva y profilaxis. En una revisión sistemática de 41 ECA, el IBP demostró reducción en el riesgo endoscópico de úlceras duodenales (RR: 0.44; IC 95%: 0.26-0.74) y gástricas (RR: 0.40; IC 95%: 0.32-0.51) asociadas a uso crónico de AINE⁷⁶.

En un metaanálisis, se evaluó el efecto de coadministrar IBP en los pacientes sin historia de enfermedad úlcera péptica tomando de forma crónica ASA a dosis baja (30-325 mg) se demostró que el uso concomitante de los IBP se asoció con una reducción de riesgo del 73% de desarrollar úlcera péptica comparado con no usar los IBP (RR: 0.27; IC 95%: 0.17-0.42; $p < 0.001$) y del 50% (RR: 0.50; IC 95%: 0.32-0.80) de hemorragia digestiva, respectivamente⁷⁷.

Por otro lado, en un análisis de casos y controles realizado en 1382 usuarios de AINE/COX-2 con complicaciones gastrointestinales, se evidenció que la combinación de un inhibidor de COX-2 con los IBP ofrece una reducción de riesgo mayor de complicaciones gastrointestinales altas asociadas a AINE (OR: 0.36; IC 95%: 0.28-0.47); siendo celecoxib superior a la combinación de un AINE no selectivo con IBP⁷⁸.

Recomendación 16: En los pacientes tratados con esteroides no recomendamos el uso crónico de los IBP al menos que estos sean prescritos en combinación con AINE/ASA.

En los pacientes tomando esteroides solos por cualquier condición médica, no está indicado utilizar de rutina los IBP, al menos que estén asociados con AINE. En un estudio realizado en 138 pacientes con enfermedad autoinmune tratados con corticoesteroides, se encontró un 20% de enfermedad

ulcerosa péptica. En el análisis multivariado se identificaron factores de riesgo: edad ≥ 60 años (OR: 6.80; $p=0.001$), tabaquismo (OR: 7.94; $p=0.004$) y el uso de AINE diferente a inhibidores COX-2 (OR: 4.71; $p=0.030$); mientras que tener infección por *H. pylori* fue un factor protector (OR: 0.20; $p=0.022$)⁷⁹. De igual forma, en un metaanálisis que incluyó a 6,602 pacientes se comparó la frecuencia de complicaciones gastrointestinales entre un grupo placebo ($n=3,267$) y esteroides ($n=3,335$). En el grupo placebo 0.3% desarrollaron úlcera péptica vs. un 0.4% en el grupo de esteroides ($p>0.05$); concluyendo, que la enfermedad ulcerosa péptica es una complicación rara de la terapia con esteroides⁸⁰. En un metaanálisis más reciente, también se reportó una baja prevalencia de enfermedad ulcerosa péptica en los pacientes con corticoides sistémicos, ocurriendo en 0.4-1.8% de los pacientes, por lo tanto, no se recomienda profilaxis con los IBP de forma rutinaria⁷⁵.

Recomendación 17: En los pacientes con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes y factores de riesgo para hemorragia digestiva alta recomendamos profilaxis con los IBP.

La hemorragia gastrointestinal es la complicación de sangrado más frecuente en los pacientes con uso de antiagregantes de forma crónica. En una revisión sistemática, se evaluaron 71,277 participantes, evidenciando que el uso de los IBP en los pacientes con terapia antiagregante plaquetaria dual (ASA y clopidogrel) se asoció con una reducción significativa en eventos adversos gastrointestinales (OR: 0.38; IC 95%: 0.21-0.68; $p=0.001$); específicamente, la hemorragia digestiva alta en los pacientes con clopidogrel más exposición a los IBP (OR: 0.31 IC 95%: 0.19-0.51; $p<0.001$)⁸¹.

El estudio fase III COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de clopidogrel (75 mg) más OME (20 mg) vs. clopidogrel solo. Por razones financieras el estudio se detuvo con 3,761 pacientes, se reportó un 1.1% de eventos gastrointestinales altos en el grupo de OME y un 2.9% en placebo a los 180 días tras la aleatorización (OR: 0.34; IC 95%: 0.18-0.63; $p<0.001$). Aún más importante, es que no hubo un aumento significativo en el riesgo de eventos cardiovasculares con el uso concomitante de OME y clopidogrel ($p=0.98$)⁸². El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor en los pacientes con terapia antiagregante plaquetaria dual en la forma de ticagrelor o prasugrel comparado con clopidogrel. La Sociedad Europea de Cardiología, en su guía del 2017 sobre terapia antiagregante plaquetaria dual en enfermedad arterial coronaria, recomienda el uso de los IBP en este contexto (clase I, nivel de evidencia B)⁸³.

Recomendación 18: En los pacientes con 2 o más antiagregantes plaquetarios o con antiagregante más anticoagulación oral, recomendamos profilaxis con los IBP.

El Colegio Americano de Cardiología (ACC) en su revisión de expertos del 2020 sobre antiagregación y anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular o enfermedad cardiovascular aterosclerótica, recomienda iniciar o continuar un IBP en los pacientes con ≥ 2 agentes antitrombóticos, así como evitar el uso concomitante de AINE para reducir el riesgo de hemorragia digestiva. Una vez el paciente se queda solo con la anticoagulación oral, se recomienda la depres-

cripción del IBP, al menos que exista otra indicación para continuarlo⁸⁴.

Recomendación 19: En la pancreatitis crónica con insuficiencia pancreática exocrina no recomendamos la adición de los IBP, ya que en México solo contamos con enzimas pancreáticas con capa entérica.

La suplementación de enzimas pancreáticas, en el contexto de pancreatitis crónica, tiene como finalidad la supresión de la esteatorrea causada por esta condición. Se deben tomar en cuenta, todos los factores implicados en la adecuada respuesta a la terapia, incluso si no se ha presentado falla terapéutica. Por ello, el factor más importante a tomar en cuenta es corroborar que la dosis de enzimas pancreáticas suplementadas sea la correcta. Los estudios fisiológicos llevados a cabo en la correcta absorción de las enzimas pancreáticas se enfocaron en los efectos mismos del tracto digestivo sobre la formulación. Así, se observó que el pH gástrico disminuye a <4 después de 40 min posprandiales, y el duodenal después de 100 min posprandiales⁸⁵. Dicho valor de pH es el punto en el que la lipasa se inactiva de forma irreversible y disminuye considerablemente su actividad en sitios más avanzados del tracto digestivo. Esta es la justificación detrás de la teoría de que inhibir el ácido, manteniendo así pH gástrico y duodenal por arriba de 4, es un factor implicado a considerar en la suplementación de enzimas pancreáticas. Dicha evidencia se estableció en publicaciones de los años 70s, y derivó en la evolución de las formulaciones a tener capa entérica. Este avance, permite que el fármaco no se degrade de forma dependiente del pH, preservando su actividad lipolítica. La recomendación de inhibir el ácido a través de un IBP se mantiene absoluta para formulaciones sin capa entérica⁸⁶. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes, que tienen secreción ácida gástrica normal a alta en conjunto con secreción insuficiente de bicarbonato pancreático para neutralizar el pH del quimo. En ellos, se sugiere la administración de los IBP, incluso al utilizar formulaciones con capa entérica⁸⁷. Así, la recomendación de inhibir el ácido con un IBP se mantiene vigente, únicamente como factor implicado que puede ayudar en la correcta absorción, junto con la dosis adecuada y la capa entérica⁸⁸.

Efectos adversos a largo plazo con el uso de los IBP

Recomendación 20: En todo paciente con tratamiento de IBP a largo plazo recomendamos que el médico vigile la posible presentación de efectos adversos e indique la deprescripción cuando el paciente ya no necesite o no exista una indicación para el IBP.

Este panel de expertos analizó la evidencia y estos son los efectos adversos en donde existe causa y efecto (causalidad) (tabla 3).

Con causalidad establecida

La evidencia demuestra que el uso de los IBP incrementa el riesgo de infecciones entéricas. El principal mecanismo de acción de los IBP es la inhibición de la secreción ácida gástrica, una de las funciones principales del ácido clorhídrico es la acidificación gástrica, esto previene el paso de bacterias de la cámara gástrica al intestino delgado, incluso la inhibición de ácido gástrico se ha asociado de

Tabla 3 Criterios de Bradford Hill para causalidad de efectos adversos de IBP

Criterios de Hill	Infecciones entéricas bacterianas	Pólipos de glándulas fúndicas	NIA	Infección por <i>C. difficile</i>	Nefropatía crónica	Hipomagnesemia	Fracturas	PBE	Interacción clopidogrel	NAC
Fuerza de asociación	Moderada	Alta	Débil	Moderada	Débil	Débil	Débil	Débil	Débil	Débil
Consistencia	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí
Especificidad	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
Temporalidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Gradiente biológico	Sí	No	No	Posible	No	No	No	No	No	No
Plausibilidad	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Coherencia	NE	NE	NE	NE	NE	NE	No	NE	No	Si
Experimento	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Analogía	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No

IBP: inhibidores de la bomba de protones; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NE: no evaluado; NIA: nefritis intersticial aguda; PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

manera inconsistente al sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO, por sus siglas en inglés)⁸⁹. En un estudio de cohorte de 17,598 pacientes con uso anticoagulante y ASA que fueron aleatorizados a recibir pantoprazol 40 mg contra placebo, se demostró que el uso prolongado de los IBP (23 meses) confirió un riesgo de diarrea aguda de HR: 1.33; IC 95%: 1.01-1.75 con una p 0.04 y un número necesario a dañar 900⁹⁰.

La evidencia demuestra que el uso de los IBP incrementa el riesgo de nefritis intersticial aguda. La nefritis intersticial aguda (NIA) es una de las principales causas de lesión renal aguda (LRA). Las etiologías comunes de NIA son las enfermedades autoinmunes inducidas por medicamentos, infecciosas e idiopáticas. La asociada a medicamentos es responsable de más de dos tercios de los casos. La etiología de la NIA cambia con el envejecimiento ya que es más frecuente en los ancianos, especialmente debido a los IBP⁹¹.

Ruffenach et al. en 1992 hicieron el reporte del primer caso de NIA y después le siguieron varios informes anecdóticos y múltiples estudios transversales y de cohortes que informaron una asociación consistente entre el uso de los IBP y el riesgo de NIA⁹². En este aspecto, se ha documentado que el uso actual de los IBP se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de NIA. De los primeros reportes sobre NIA relacionada al uso de los IBP se mencionaba que era una condición rara, idiosincrásica y difícil de predecir. Suarez et al. reportaron el análisis de 64 casos (59 confirmados con histología) y la mayoría asociados al consumo de OME y en menor proporción a pantoprazol, esomeprazol, lanzoprazol y rabeprazol⁹³.

En una revisión sistemática realizada por Nochaiwong et al. reportaron los resultados de 3 estudios ($n=585,296$), que el uso de los IBP se asoció con un riesgo significativamente mayor de NIA en comparación con ningún uso de los IBP, con un RR combinado: 3.61; IC 95%: 2.37-5.51; $p < 0.001$ ⁹⁴.

Por lo anterior, debido a la publicación de varios estudios epidemiológicos no aleatorizados sobre la posible asociación entre los IBP y la NIA y debido a que éstos presentan limitaciones críticas inherentes a las fuentes de datos,

es posible el riesgo de sesgo de vigilancia. Para evitar estos factores de confusión, Rajan et al. hicieron un estudio que revisó sistemáticamente la literatura y evaluó el riesgo de sesgo utilizando la herramienta riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones (ROBINS-I). De 620 registros identificados inicialmente, 26 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad a priori y se sometieron a una evaluación del riesgo de sesgo, de ellos solo 3 estudios evaluaron NIA, los cuales informaron la asociación entre los IBP y la NIA, con un HR ajustado: 3.00; IC 95%: 1.47-6.14 informado en un único estudio entre 581,184 pacientes en Canadá, mientras que los OR ajustados oscilaron entre 2.05; IC 95%: 1.52-2.72 a 3.20; IC 95%: 0.80-12.79 entre 4,143 pacientes de EE. UU. y 3,415 pacientes del Reino Unido, respectivamente⁹⁵.

Otro escenario que se ha estudiado es el desarrollo de complicaciones renales como causa de hospitalizaciones en usuarios de los IBP. Varios reportes han demostrado que existe un mayor riesgo de ingreso hospitalario por LRA y NIA dentro de los 120 días posteriores a la exposición a un IBP. La tasa de NIA reportada fue mayor entre los pacientes que recibieron IBP frente a los controles, 0.32 frente a 0.11 por 1000 personas/año, respectivamente; con HR: 3.00; IC 95%: 1.47-6.14⁹⁶.

En conclusión, se ha documentado la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de NIA. Sin embargo, se justifica realizar más investigaciones para dilucidar los mecanismos subyacentes y establecer la relación causal precisa entre los IBP y la NIA.

La evidencia demuestra que el uso de los IBP incrementa el riesgo de pólipos de las glándulas fúndicas. El primer reporte donde informaron de pólipos en las glándulas fúndicas (PGF) durante el tratamiento con OME fue realizado en 1992 por Graham⁹⁷. Los PGF son el tipo más prevalente de pólipos gástricos en estudios recientes de poblaciones occidentales y se han encontrado hasta en el 5% de los pacientes sometidos a endoscopia alta. El mecanismo exacto por el cual los IBP inducen PGF aun no es conocido por completo, pero puede estar relacionado con el estancamiento de líquido en las glándulas oxínticas lo cual

condiciona dilataciones quísticas, esto sin asociación directa de la hipergastrinemia secundaria que genera el IBP⁹⁸. Huang et al. reportaron una prevalencia del 2% en un estudio de 10,094 pacientes sometidos a endoscopia gastroduodenal, aunque existen reportes con prevalencia más elevadas como en el 28%. Adicionalmente, este grupo encontró que el 66.8% de los pacientes con PGF presentaba infección por *H. pylori*, que la edad, el uso prolongado de los IBP fueron factores de riesgo para la presencia de PGF y que el uso a largo plazo de los IBP fue un factor de riesgo particularmente fuerte para la aparición de estos pólipos⁹⁹. Martin et al. en 2016 publican de los primeros metaanálisis que buscaban aclarar la relación de los IBP con PGF, analizando 339 artículos y resúmenes revisados por pares de los cuales 20 artículos cumplieron todos los criterios, con un total de 40,218 sujetos. El metaanálisis de 12 estudios reveló un aumento en los PGF entre los usuarios de IBP en comparación con los controles (OR: 2.46; IC 95%: 1.42-4.27; $p=0.001$), particularmente entre personas que tomaron los IBP durante al menos 6 meses (OR: 4.71; IC 95%: 2.22-9.99; $p<0.001$) o 12 meses (OR: 5.32; IC 95%: 2.58-10.99; $p<0.001$). Si bien este metaanálisis estuvo limitado por la calidad de los estudios agrupados, proporcionó evidencia sólida de una asociación entre el uso de los IBP y el desarrollo de PGF que probablemente sea causal¹⁰⁰. Otro metaanálisis que analizó 12 estudios con 87,324 pacientes coincide que el uso a largo plazo de los IBP (≥ 12 meses) se asocia con un mayor riesgo de PGF¹⁰¹.

Con causalidad no establecida

Recomendación 21: No recomendamos la suspensión de los IBP ya que no se ha establecido una relación causa/efecto en las siguientes condiciones: infección por *Clostridioides difficile* o COVID-19, deficiencia de vitamina B₁₂ e hipomagnesemia, eventos cerebrovasculares, uso de clopidogrel, sobrecrecimiento bacteriano, osteoporosis/fracturas, tumores gastrointestinales, demencia, neumonía, nefropatía crónica y peritonitis bacteriana espontánea en el contexto de cirrosis.

Aunque el uso de IBP se ha asociado a un mayor riesgo de infección por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), no queda claro el mecanismo fisiopatológico implicado en el aumento del riesgo¹⁰². En un metaanálisis de estudios observacionales se encontró que los usuarios de los IBP tienen un riesgo aumentado de infección por *C. difficile* (RR: 1.3; IC 95%: 1.1-1.4) y de recurrencia de la infección (RM: 1.5; IC 95%: 1.2-1.9)^{103,104}. Sin embargo, al limitar el análisis a cohortes y ensayos aleatorizados la mayor heterogeneidad y calidad de la evidencia limita el riesgo solo a adultos mayores y los pacientes críticos hospitalizados¹⁰⁵.

El tratamiento a largo plazo con los IBP se ha asociado con deficiencia de vitamina B₁₂ debido al papel del ácido gástrico y la pepsina en la liberación de esta de los nutrientes ingeridos^{106,107}. Aunque un metaanálisis de 25 estudios observacionales encontró que los usuarios de los IBP tienen un riesgo ligeramente aumentado (RM: 1.42; IC 95%: 1.16-1.73; $I^2 = 54\%$), la mayor heterogeneidad e inconsistencia en los niveles para definir deficiencia y la baja RM reducen la certeza para establecer causalidad¹⁰⁷.

El uso de los IBP podría causar hipomagnesemia debido a mutaciones que provocan disminución de la afinidad de los receptores transitorios potenciales de los canales 6 y 7 de melastatina (TRPM6 y 7) en los enterocitos por cambios en el pH intraluminal, aunque la mayor absorción de magnesio a nivel intestinal ocurre por vía paracelular¹⁰⁸. Un metaanálisis de 14 estudios observacionales encontró un riesgo incrementado (RR: 1.44; IC 95%: 1.13-1.76, $I^2 = 85.2\%$) en usuarios de los IBP, pero la gran heterogeneidad de los mismos no permite establecer asociaciones definitivas¹⁰⁹.

El clopidogrel es un profármaco que requiere la activación del CYP2C19 para ejercer su efecto antiplaquetario, pero el OME también se metaboliza por dicha enzima. Se ha teorizado que el OME interfiere con la activación del clopidogrel, disminuyendo su eficacia terapéutica y aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con terapia antiplaquetaria dual. Inicialmente, hubo preocupación sobre esta interacción y se realizaron estudios *ex vivo* y observacionales que mostraron resultados mixtos¹¹⁰. Sin embargo, los análisis posteriores de ensayos clínicos, como PRINCIPIE-TIMI 44 y TRITON-TIMI 38, no encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos adversos entre los usuarios y no usuarios de los IBP⁸². Finalmente, la FDA advirtió en 2009 contra la combinación de OME con clopidogrel y a pesar de la evidencia de la seguridad de la combinación, la FDA reiteró en 2016 evitar la combinación; cabe mencionar que no existe tal restricción con otros IBP.

El riesgo de desarrollar SIBO se ha asociado con el uso de los IBP. Un metaanálisis realizado en 2017 reportó que la razón de momios combinada para el desarrollo de SIBO fue de (RM: 1.71; IC 95%: 1.20-2.43)^{111,112}. Un estudio realizado en nuestro país mostró que un curso corto de 7 días de los IBP produjo SIBO en el 7.8% de los sujetos sanos¹¹³. Es posible que se necesiten investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos subyacentes a esta asociación y para desarrollar estrategias que ayuden a reducir el riesgo de SIBO en los pacientes tratados con los IBP¹¹⁴.

La hipoclorhidria inducida por los IBP puede aumentar la actividad osteoclástica y reducir la absorción de calcio, disminuyendo así la densidad ósea¹¹⁵. Aunque se ha postulado una asociación entre el uso de los IBP y las fracturas óseas (RM: 1.41; IC 95%: 1.16-1.71; $I^2 = 73\%$)¹¹⁶, no se ha demostrado mayor riesgo en mujeres con artritis reumatoide, mayores de 80 años o posmenopáusicas sanas¹¹⁷, y un estudio prospectivo de 17598 adultos mayores con enfermedad cardiovascular o arterial periféricas estable tratados con rivaroxabán y/o ASA, con seguimiento a 3 años, no mostró mayor riesgo de fracturas en usuarios de pantoprazol (RM: 0.96; IC 95%: 0.79-1.17; $p=0.71$)¹¹⁸.

Estudios observacionales y metaanálisis han mostrado un vínculo entre los IBP y un mayor riesgo de cáncer gástrico¹¹⁹. Sin embargo, si la enfermedad subyacente para la que se administra el IBP está asociada con el cáncer gástrico, esto puede resultar en una aparente asociación entre los IBP y el cáncer gástrico. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente no encontró asociación entre el uso de los IBP y el cáncer gástrico¹²⁰.

Los IBP se han asociado con un aumento en el riesgo de demencia¹²¹. Gomm et al. analizaron datos de más de 73,000 adultos mayores sin demencia al inicio del estudio y evaluaron el riesgo de desarrollar demencia en función del uso

de los IBP, encontrando que su uso regular se asoció con mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquellos que no lo usaban. Además, observaron que esta asociación era más fuerte en aquellos con un mayor número de prescripciones de los IBP. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio es observacional y no puede demostrar una relación causal entre el uso de los IBP y la demencia¹²².

En el estudio de cohorte realizado por Laheij et al. se encontraron una asociación entre el uso de los IBP y mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad¹²³. Entre los mecanismos que podrían explicar dicho efecto se incluyen el aumento del pH gástrico que favorece la colonización bacteriana y viral, así como la inhibición de la función de ciertas células inmunes, lo que podría aumentar la susceptibilidad a infecciones respiratorias. Se destaca que los pacientes con ventilación mecánica asistida tienen un mayor riesgo de neumonía asociada al uso de los IBP por la colonización de patógenos intestinales en el tracto respiratorio y el riesgo de aspiración gástrica¹²⁴.

Un estudio publicado por Klatter et al. que involucra a más de 100,000 usuarios de los IBP en Suecia revelan que tanto el inicio como el uso acumulativo de los IBP se asocian con mayor riesgo de progresión de la nefropatía crónica (ERC) en comparación con otros antiácidos¹²⁴. Sin embargo, se reconoce que la asociación observada no demuestra causalidad y que los mecanismos exactos por los cuales los IBP pueden contribuir a la progresión de la ERC aún no están claros, aunque se mencionan la alteración de la microbiota intestinal e hipomagnesemia, pero enfatizando que se necesitan más investigaciones¹²⁵.

La asociación del uso de los IBP y riesgo de infección por COVID-19 o desarrollo de complicaciones no está bien definida^{105,126,127}. Existen algunos metaanálisis de estudios retrospectivos y cohortes, uno publicado por Alhumaid et al., donde se observó un OR: 1.80; IC 95%: 1.41-2.31; I²: 72% estos resultados son muy heterogéneos, si se toman solamente las cohortes OR: 1.55; IC 95%: 1.16-2.06; p < 0.00001; I²: 74%, la heterogeneidad de los resultados es importante en este metaanálisis con una fuerza de asociación baja¹²⁸.

Respecto a la peritonitis bacteriana espontánea en un metaanálisis diseñado para búsqueda de complicaciones infecciosas y mortalidad en los pacientes con cirrosis publicado por Wong et al. encontraron HR: 1.75; IC 95%: 1.64-1.85; p < 0.001, la I² fue del 0% en este estudio a pesar de que la heterogeneidad es baja la fuerza de asociación también lo es. Sin embargo, debemos considerar este efecto posible de los IBP en los pacientes con cirrosis y suspenderlos cuando no tienen una indicación clara¹²⁹.

¿Cómo deprescribir un IBP?

Recomendación 22: Recomendamos la deprescripción abrupta, gradual o intermitente en los pacientes con uso de los IBP sin indicación.

La deprescripción de los IBP está justificada en aquellas condiciones donde no existe una indicación para uso continuo o una vez que los síntomas por los cuales se haya iniciado la terapia con los IBP se hayan resuelto (tabla 4); después de 4 a 8 semanas de tratamiento, se puede recomendar la deprescripción. A la fecha no contamos con estudios

Tabla 4 Indicaciones para deprescripción de IBP¹³⁰

Esofagitis leve A de los Ángeles con control de síntomas después de 8 semanas
ERNE controlado después de 4 semanas
Dispepsia controlada después de 4 semanas
Tratamiento de úlcera gástrica después de 4-8 semanas
Tratamiento de úlcera duodenal después de 4 semanas
Después de la terapia de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> por 14 días
Indicación inapropiada para gastroprotección en los pacientes con comorbilidades
Pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva que ya no presenten factores de riesgo para úlceras por estrés

ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

que identifiquen cuál es la mejor forma de deprescripción: abrupta, gradual o intermitente (a demanda). La deprescripción abrupta, puede llevar a un rebote en la secreción ácida, debido a un estado de hiperacidez, esto se ha reportado con terapias desde 4 semanas en adelante, aún a dosis bajas de los IBP¹³¹.

La deprescripción gradual se realizar en un periodo de reducción de 2 a 4 semanas, disminuyendo de dosis doble a dosis estándar por 2 semanas y suspender, otro abordaje es de dosis estándar a una dosis cada 48 h y después suspender, y otros autores han utilizado de la dosis estándar, cambiar a ARH2 y después suspender¹³².

En el estudio de Inadomi et al. se estudiaron a 73 pacientes con ERGE con adecuado alivio de los síntomas en tratamiento con los IBP, e iniciaron la deprescripción de la siguiente manera: disminuyendo la dosis doble a dosis estándar, y después suspendieron el medicamento, si los síntomas de pirosis y regurgitación recurrían antes de las 2 semanas de la cita de seguimiento, reiniciaban con la dosis más baja de los IBP, si los síntomas recurrían después de las 2 semanas, se iniciaba tratamiento con ARH2 y/o procinéticos; en caso de persistencia de los síntomas se utilizaban los 2 y si los síntomas persistían regresaban a terapia con los IBP, los resultados fueron: de los 73 sujetos el 58% estaba asintomático al año, sin tratamiento y de estos el 34% requirieron ARH2, el 7% procinéticos y el 1% ambos fármacos, el 15% no requirió ningún medicamento durante el seguimiento a un año, en el análisis multivariado detectaron que la pirosis y una edad menor, pueden predecir el requerimiento de los IBP¹³³.

A la fecha la reducción gradual, es la deprescripción más recomendada, aunque falta más evidencia al respecto, ya que disminuye el riesgo de recurrencia y síntomas asociados a la deprescripción (fig. 1).

Por otro lado, la deprescripción mediante tratamiento intermitente es útil en los pacientes con adecuado control, pero recurrencia sintomática a las 2-4 semanas.

La evidencia clínica de estas estrategias se resume a continuación (tabla 5):

Reducción de dosis doble a estándar

Se ha descrito que el 15% de los usuarios de los IBP usan una dosis doble o mayor a la indicada por la FDA en diferentes enfermedades relacionadas con el ácido. Aunque hay

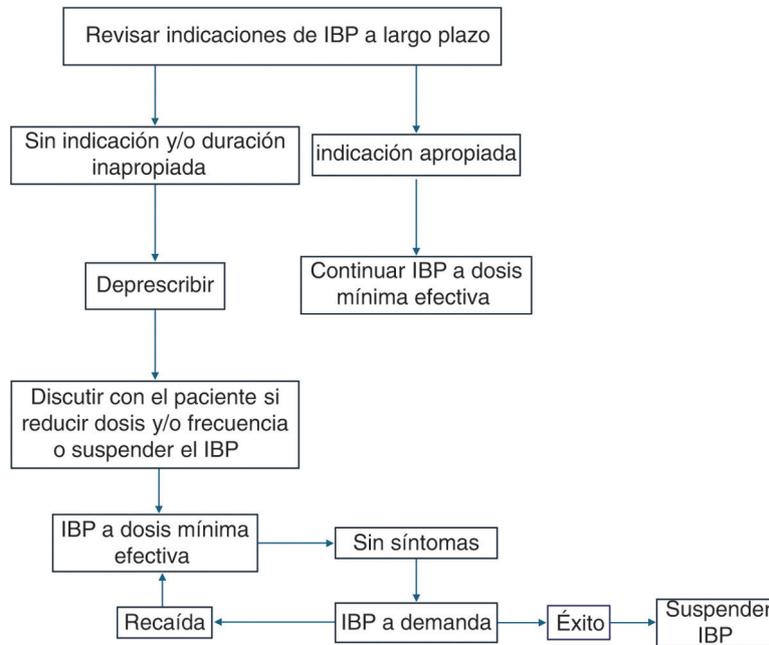


Figura 1 Algoritmo de como deprescribir un IBP. Los pacientes que se encuentran tomando IBP se debe revisar la indicación y de no existir suspenderlos. Si existe indicación se debe prescribir con dosis y duración apropiada; si la dosis o duración no es la apropiada se debe suspender. Se debe personalizar, de acuerdo con el paciente, cuál será la estrategia más adecuada para la deprescripción y qué maniobras realizar ante la recaída de los síntomas.

Fuente: Adaptado de Helgadóttir H, Björnsson ES¹¹.

evidencia que apoya el uso de dosis altas en sangrado gastrointestinal asociado a enfermedad ácido péptica o para prevención de sangrado en pacientes de alto riesgo, no hay evidencia que apoye el uso de dosis altas a largo plazo. El uso de dosis doble tampoco es superior a dosis estándar en esófago de Barrett o en reflujo laríngeo-faríngeo. Un trabajo con 117 pacientes con pirosis o regurgitación tratada exitosamente con dosis doble de IBP, y en los cuales se disminuyó la dosis en forma progresiva, el 80% permanecieron sin recurrencia¹³⁴.

Cambio de los IBP de doble dosis a los IBP de liberación dual retardada

Cote et al. con el cambio de lansoprazol 30 mg/2 veces al día a rabeprazol 20 mg/una vez al día, el 60% mantuvieron remisión sintomática, Fass et al. evaluaron pacientes con pirosis bien controlada con los IBP/2 veces al día, y cambiaron a dexlansoprazol 30 mg/una vez al día, el 88% permanecieron controlados, con mejoría significativa en calidad de vida ($p=0.016$), puntajes PAGO-QOL, dieta y hábitos ($p < 0.001$)¹³⁵.

Suspensión abrupta vs. reducción gradual

Björnsson et al. compararon en un estudio controlado la probabilidad de permanecer asintomático y sin los IBP, tras la suspensión abrupta de los IBP vs. reducción gradual a lo largo de 3 meses (dosis sencilla diaria a cada tercer día), con suspensión posterior. No hubo diferencia significativa entre grupos a 6 meses (31 vs. 22%, respectivamente)¹³⁶.

Reducción gradual vs. intermitente

Se han ensayado diferentes variantes de tratamiento intermitente. El tradicional consiste en administración de medicamentos desde una a 4 semanas por el mismo tiempo de descanso. Un estudio evaluó las tasas de recurrencia con 2 dosis de OME y ranitidina con cursos administrados cada 2-4 semanas a la dosis que controlaba completamente los síntomas, y observaron que el 72% se mantenía en remisión a 12 meses con tratamiento intermitente cada 2-4 semanas, y el 93% tenían menos de 3 recurrencias a 12 meses¹³⁷. Variantes de este tipo de deprescripción incluyen administración de medicamento solo los fines de semana (viernes, sábado y domingo), cada tercer día, y 2 o 3 veces por semana. Las tasas de recurrencia de esofagitis erosiva con 4 esquemas diferentes de reducción fueron: el 75% (ranitidina 150 mg BD); el 68% (OME 20 mg cada fin de semana), y el 11% (OME 20 QD)¹³⁸.

A demanda vs. continuo

En los pacientes con ERGE erosiva, se ha descrito un mayor número de remisiones endoscópicas permanentes cuando el paciente lleva tratamiento continuo a dosis baja, al compararlo con terapia a demanda. Nagahara et al. reportaron mayores tasas de remisión (85.3 vs. 44.4%; $p < 0.01$) con OME 20 mg QD vs. OME a demanda/por 8 semanas¹³⁹. Otro estudio reportó que el 5% de un grupo con ERNE tratado con IBP a demanda desarrollaron erosiones esofágicas vs. ningún paciente con tratamiento continuo¹⁴⁰.

Un estudio evaluó control sintomático en los pacientes con ERNE y tratamiento previo con esomeprazol 40 mg/una vez al día, mediante 3 estrategias: reducción a 20 mg QD en forma continua, uso a demanda, o cambiar a ranitidina

Tabla 5 Evidencia clínica de estrategias de deprescripción

Estrategia de deprescripción de IBP	Descripción del estudio	Resultados
Reducción de dosis doble a estándar ¹²⁹	Estudio prospectivo en 117 pacientes con pirosis y regurgitación tratada exitosamente con dosis doble de IBP Reducción a la dosis estándar (lansoprazol 30 mg /d; OME 20 mg/d) Seguimiento a los 6 meses	79.5% sin recurrencia
Reducción de dosis doble a IBP de liberación dual retardada ¹³⁰	Estudio multicéntrico, cegado en 142 pacientes con pirosis bien controlada con IBP/2 veces al día, y cambiaron a dexlansoprazol 30 mg/una vez al día Seguimiento durante 6 semanas	El 88% permanecieron controlados, con mejoría significativa en calidad de vida (p=0.016), puntajes PAGI-QOL
Suspensión abrupta vs. reducción gradual ¹³¹	Estudio doble ciego placebo controlado 97 pacientes (78% ERGE) Suspensión abrupta de IBP vs. reducción gradual a lo largo de 3 meses (dosis sencilla diaria a cada tercer día), con suspensión posterior	No hubo diferencia significativa entre los grupos a 6 meses (31 vs. 22%, respectivamente)
Reducción gradual vs. intermitente ¹³³	Estudio doble ciego controlado Recurrencia de esofagitis erosiva con 4 esquemas diferentes de reducción (OME diario 20 mg QD; n = 53, OME 20 mg/cada fin de semana (n = 55) o ranitidina diaria (150 mg BD, n = 51) Seguimiento a los 12 meses	Tasas de remisión: 89% OME 20 mg QD vs. 32% OME 20 mg/cada fin de semana 25% ranitidina 150 mg BD
A demanda vs. continuo ¹³⁶	Estudio prospectivo aleatorizado 2156 pacientes con ERGE controlados con esomeprazol 40 mg/día/por 4 semanas Recibieron esomeprazol 20 mg/d continuo o a demanda o ranitidina 150 mg BD continua Seguimiento a los 6 meses	El porcentaje de pacientes sin pirosis al final del estudio fue 72.2% (esomeprazol 20 mg QD continuo); 45.1% (esomeprazol a demanda); y 32.5% (ranitidina de manera continua), con porcentajes similares de satisfacción con tratamiento (82.2, 75.4 y 33.5%, respectivamente)

BD: dos veces al día; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones; OME: omeprazol; QD: una vez al día.

150 mg BD en forma continua/durante 6 meses. El porcentaje de pacientes sin pirosis al final del estudio fue del 72.2% (esomeprazol 20 mg QD continuo); del 45.1% (esomeprazol a demanda); y del 32.5% (ranitidina de manera continua), con porcentajes similares de satisfacción con tratamiento (82.2, 75.4 y 33.5%, respectivamente)¹⁴¹.

Recomendación 23: En los pacientes en programa de deprescripción de los IBP recomendamos informar la posible recidiva de síntomas gastrointestinales superiores como pirosis, regurgitación y/o epigastralgia posteriores al retiro del tratamiento.

Al indicar la deprescripción de los IBP es importante informar a los pacientes que pueden experimentar síntomas gastrointestinales superiores como pirosis, regurgitación y síntomas dispépticos dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al retiro del tratamiento y que esto no necesariamente significa que tienen que volver inmediatamente a usar los IBP de manera continua. Esto se explica debido a la hipersecreción ácida de rebote, definida como un aumento en la secreción del ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento después de la terapia con los IBP⁹.

En un ECA doble ciego de 120 personas sin antecedentes de síntomas gastrointestinales superiores se demostró que la deprescripción de los IBP después de un tratamiento de 8 semanas ocasionó una mayor incidencia de síntomas gastrointestinales (pirosis, regurgitación y/o epigastralgia) en comparación con los sujetos en los que se continuaron los IBP¹³⁷. En otro estudio de 48 voluntarios sanos (24 mujeres) negativos para *H. pylori* fueron asignados al azar para recibir tratamiento con 40 mg de pantoprazol o placebo una vez al día durante 28 días. Los síntomas dispépticos se registraron diariamente utilizando la puntuación de dispepsia de Glasgow (GDS)/2 semanas antes, durante y 6 semanas después del tratamiento. Después de la primera y segunda semana los pacientes experimentaron puntuaciones más altas de dispepsia vs. placebo¹⁴².

En una revisión sistemática que incluyó 5 estudios, de los cuales 2 involucraron a voluntarios sanos, encontraron que el 44% experimentó síntomas relacionados con el ácido hasta 4 semanas después de retirar el tratamiento, fueron leves a moderados y principalmente consistieron en pirosis y regurgitación. Tres estudios, en los que participaron pacientes con

enfermedad por reflujo, no encontraron síntomas causados por la hipersecreción ácida de rebote. Si bien los estudios en voluntarios sanos demostraron que ocurren síntomas gastrointestinales altos al deprescribir los IBP, la importancia clínica sigue siendo desconocida¹⁴³.

Financiación

El presente documento fue realizado bajo el apoyo de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), la AMG ha realizado el pago de transporte de las ciudades sede de los autores y hospedaje de todos ellos para realizar el documento. No se recibieron honorarios.

Consideraciones éticas

No se ha requerido consentimiento informado de ningún paciente para realizar este documento, ya que está basado solo en bibliografía publicada en revistas indexadas, al ser una guía de buena práctica clínica no se solicitó autorización a ningún comité de bioética. Este documento fue autorizado por el comité científico de la AMG y comité de la revista mexicana de gastro de la AMG y no contiene información que pueda identificar o reconocer a paciente alguno.

Conflicto de intereses

L.R. Valdovinos García fue conferencista para Carnot, Asofarma y Chinoin.

A.S. Villar Chávez fue conferencista para Carnot, Siegfried, Grunenthal, Megalabs y Asofarma.

F.M. Huerta Iga fue conferencista para Carnot y Asofarma.

M. Amieva Balmori fue conferencista para Carnot y Asofarma.

R. Bernal-Reyes fue conferencista para Asofarma.

E. Coss-Adame fue conferencista para Asofarma, Alfa-sigma, Carnot, Ferrer y Grunenthal.

O. Gómez fue conferencista para Carnot, Chinoin y Asofarma.

P.C. Gómez Castaños fue conferencista para Carnot.

M. González-Martínez declaró no tener ningún conflicto de intereses.

E.C. Morel Cerda fue conferencista para Alfasigma, Chinoin y Megalabs.

J.M. Remes-Troche es asesor y miembro del consejo consultivo para Asofarma, Carnot y Pisa; conferencista para Asofarma, Abbot, Carnot, Chinoin, Johnson y Johnson, Medix y Medtronic.

M.C. Rodríguez Leal declara no tener ningún conflicto de intereses.

D. Ruiz-Romero fue conferencista de Asofarma, Olympus, Alfasigma y Carnot.

M.A. Valdovinos Díaz fue conferencista para Carnot, Grunenthal, Asofarma, Megalabs y Bayer.

G. Vázquez-Elizondo fungió como investigador para Carnot, Chinoin y Novo Nordisk de México; asesor y miembro de consejos consultivos para Chinoin, M8 Moksha y Eurofarma, y conferencista para Chinoin, Asofarma de México, Carnot y Eurofarma.

J.A. Velarde-Ruiz Velasco declara no tener ningún conflicto de intereses.

M.R. Zavala-Solares fue conferencista para Carnot, Ferrer, Alfasigma y Siegfried-Rhein.

J.S. Arenas-Martínez declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: A primary care database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:1079–87, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4043>.
- Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002-2009. *PLoS One.* 2013;8:e56060, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056060>.
- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:25–35, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.25>.
- Rouby NE, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: From CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:447–60, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>.
- Blume H, Donath F, Warnke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;29:769–84, <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200629090-00002>.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver.* 2017;11:27–37, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl15502>.
- Linsky A, Gellad WF, Linder JA, et al. Advancing the science of deprescribing: A novel comprehensive conceptual framework. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:2018–22, <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16136>.
- Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam physician Med Fam Can.* 2017;63:354–64.
- Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology.* 2022;162:1334–42, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.247>.
- Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: Why, when and how. *Méd J Aust.* 2018;209:436–8, <http://dx.doi.org/10.5694/mja18.00674>.
- Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5469, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20215469>.
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:27–56, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
- Zhang J-X, Ji M-Y, Song J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8408–19, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
- Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJPM, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x>, 747.e350-757.e350.
- Robinson M, Sahba B, Avner D, et al. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:25–31, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00347.x>.

16. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, et al. Proton pump inhibitors: Better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1267–72.
17. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA.* 2016;315:2104–12, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.5657>.
18. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:275–85, <http://dx.doi.org/10.1080/00365520510011579>.
19. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *UEG J.* 2021;9:307–31, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
20. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG clinical guideline: Management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:988–1013, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.154>.
21. Pinto-Sánchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2018:CD011194, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011194.pub3>.
22. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: Efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:8–21, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16072>.
23. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63:262, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303857>.
24. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2021;160:1521–31.e9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.016>.
25. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: Expert review. *Gastroenterology.* 2021;160:1831–41, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>.
26. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390:613–24, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7).
27. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.016>.
28. Kanno T, Yuan Y, Tse F, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022:CD005415, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005415.pub4>.
29. Palmer KR. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut.* 2002;51:iv1–6, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.51.suppl.4.iv1>.
30. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101–13, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009>.
31. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1755–62, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4056>.
32. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:345–60, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.480>.
33. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs.* 2008;68:925–47, <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868070-00004>.
34. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14:179, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>.
35. McColl KEL. How i manage *H pylori*-negative NSAID/aspirin-negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2008;104:190–3, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.11>.
36. Hu Z-H, Shi A-M, Hu D-M, et al. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23:11–9, <http://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.199117>.
37. Bardou M, Quenot J-P, Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:98–107, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.235>.
38. Lin P-C, Chang C-H, Hsu P-I, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1197–205, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d69ccf>.
39. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:377–81, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199402103300601>.
40. Barkun AN, Bardou M, Pham CQD, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:507–20, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.474>.
41. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2013;41:693–705, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182758734>.
42. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:984–94.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
43. Valdovinos-Díaz MA, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez R, et al. Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico Revisión por expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol México.* 2024;89:121–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.12.002>.
44. Khan Z, Alastal Y, Khan MA, et al. On-demand therapy with proton pump inhibitors for maintenance treatment of nonerosive reflux disease or mild erosive esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pr.* 2018;2018:6417526, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6417526>.
45. Kang SJ, Jung H-K, Tae CH, et al. On-demand versus continuous maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28:5–14, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm21095>.
46. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, et al. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal

- reflux disease without oesophagitis: Comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics*. 2002;20:267–77, <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200220040-00005>.
47. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996;111:85–92, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996v111.pm8698230>.
 48. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67:1351–62, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
 49. Visaggi PF, del-Corso G, Gyawali CP, et al. Ambulatory pH-impedance findings confirm that grade B esophagitis provides objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:794–801, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.000000000002173>.
 50. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1995;333:1106–10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199510263331703>.
 51. Inc. TPA. Dexilant Highlights of prescribing information [accessed March 23, 2024] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022287s025_0208056s003lbl.pdf
 52. Inc. TPA. Prevacid Highlights of prescribing information [accessed March 23, 2024] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020406s082_021428s030lbl.pdf
 53. Inc. E. Aciphex Highlights of prescribing information [accessed March 23, 2024] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020973s033bledt.pdf
 54. LP AP. Nexium Highlights of prescribing information [accessed March 23, 2024] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021153s052_22101s016_21957s019lbl.pdf
 55. LP AP. Prilosec Highlights of prescribing information [accessed March 23, 2024] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019810s103_022056s020lbl.pdf
 56. Inc. PWP. Protonix Highlights of prescribing information [accessed March 23, 2024] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020987s050_022020s012lbl.pdf
 57. Labenz J, Armstrong D, Leodolter A, et al. Management of reflux esophagitis: Does the choice of proton pump inhibitor matter? *Int J Clin Pr*. 2015;69:796–801, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12623>.
 58. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383–91.e5.
 59. Malesci A, Savarino V, Zentilin P, et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc*. 1996;44:700–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(96\)70055-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(96)70055-x).
 60. Kastelein F, Spaander MCW, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:382–8.
 61. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63:1229–37, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305997>.
 62. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: An updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:559–87, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.000000000001680>.
 63. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2023;55:1124–46, <http://dx.doi.org/10.1055/a-2176-2440>.
 64. Swarbrick ET, Gough AL, Foster CS, et al. Prevention of recurrence of oesophageal stricture, a comparison of lansoprazole and high-dose ranitidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:431–8.
 65. Marks RD, Richter JE, Rizzo J, et al. Omeprazole versus H2-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology*. 1994;106:907–15, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90749-8](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(94)90749-8).
 66. Ito T, Ramos-Álvarez I, Jensen RT. Successful lifetime/long-term medical treatment of acid hypersecretion in Zollinger-Ellison syndrome (ZES): Myth or fact? Insights from an analysis of results of NIH long-term prospective studies of ZES. *Cancers*. 2023;15:1377, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15051377>.
 67. Tomassetti P, Salomone T, Migliori M, et al. Optimal treatment of Zollinger-Ellison syndrome and related conditions in elderly patients. *Drugs Aging*. 2003;20:1019–34, <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200320140-00002>.
 68. Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J. Long-term lansoprazole control of gastric acid and pepsin secretion in ZE and non-ZE hypersecretors: A prospective 10-year study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1795–806, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01097.x>.
 69. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.011>.
 70. Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: Current options and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:63–77, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1705784>.
 71. Syverson EP, Hait EJ. Treatment for eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:485–90, <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000681>.
 72. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:272–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-019-08732-1>.
 73. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *New Engl J Medicine*. 2015;373:1640–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1502863>.
 74. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*. 2018;155:1022–33.e10, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>.
 75. Dorlo TPC, Jager NGL, Beijnen JH, et al. Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157:A5540.
 76. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002296, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002296>.
 77. Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, et al. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69:1088–2111, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12634>.
 78. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, et al. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134:937–44, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.010>.

79. Luo J-C, Chang F-Y, Lin H-Y, et al. The potential risk factors leading to peptic ulcer formation in auto-immune disease patients receiving corticosteroid treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1241–8, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01279.x>.
80. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: Meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994;236:619–32, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x>.
81. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: Systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2011;34:47–57, <http://dx.doi.org/10.2165/11584750-000000000-00000>.
82. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>.
83. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213–60, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
84. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology solution set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:629–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>.
85. DiMagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:477–86, <http://dx.doi.org/10.1053/bega.2001.0195>.
86. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: Expert review. *Gastroenterology.* 2023;165:1292–301, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.007>.
87. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut.* 2006;55:1056–7.
88. Whitcomb DC, Duggan SN, Martindale R, et al. AGA-PancreasFest joint symposium on exocrine pancreatic insufficiency. *Gastro Hep Adv.* 2023;2:395–411, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastha.2022.11.008>.
89. Lahner E, Annibale B, Fave GD. Systematic review: Impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1219–29, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03993.x>.
90. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157:403–12.e5, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>.
91. Sánchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernández-Juárez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147:78–90.
92. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med.* 1992;93:472–3, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90181-a](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90181-a).
93. Blank M-L, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86:837–44, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.74>.
94. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;33:331–42, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw470>.
95. Rajan P, Iglay K, Rhodes T, et al. Risk of bias in non-randomized observational studies assessing the relationship between proton-pump inhibitors and adverse kidney outcomes: A systematic review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15, [17562848221074184](http://dx.doi.org/10.1177/17562848221074184).
96. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: A population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3:E166–71, <http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20140074>.
97. Graham JR. Gastric polyposis: Onset during long-term therapy with omeprazole. *Med J Aust.* 1992;157:287–8, <http://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb137170.x>.
98. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, gastric polyps and gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6548, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126548>.
99. Huang C-Z, Lai R-X, Mai L, et al. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1217–21, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.000000000000199>.
100. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: Fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:915–25, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13800>.
101. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1706–19.e5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018>.
102. Cao F, Chen CX, Wang M, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2018;98:4–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.017>.
103. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1011–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.108>.
104. Tariq R, Singh S, Gupta A, et al. Association of gastric acid suppression with recurrent *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Medicine.* 2017;177:784.
105. Veettil SK, Sadoyu S, Bald EM, et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes: A systematic umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88:1551–66, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15103>.
106. McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:55–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.45>.
107. Choudhury A, Jena A, Jearth V, et al. Vitamin B₁₂ deficiency and use of proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17:479–87, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2023.2204229>.
108. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis

- of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37:1237–41, <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2015.1057800>.
109. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019;98:e15011.
 110. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One.* 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124653>, e0124653.
 111. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152:706–15, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>.
 112. Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: Proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018;53:27–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-017-1371-9>.
 113. Durán-Rosas C, Priego-Parra BA, Morel-Cerda E, et al. Incidence of small intestinal bacterial overgrowth and symptoms after 7 days of proton pump inhibitor use: A study on healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 2024;69:209–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-023-08162-2>.
 114. Lo W-K, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:483–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.011>.
 115. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:21–5, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01352010>.
 116. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a risk factor for fragility hip fractures: A systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107:1–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-020-00688-1>.
 117. Paudel Y, Najam B, Desai HN, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fracture in adults: A review of literature. *Cureus.* 2023;15:e49872, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.49872>.
 118. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157:682–91.e2, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>.
 119. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1706–19.e5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018>.
 120. Piovani D, Tsantes AG, Schünemann HJ, et al. Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:653–65, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17360>.
 121. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One.* 2013;8:e58837, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058837>.
 122. Gomm W, Holt Kvon, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73:410–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>.
 123. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955–60, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.16.1955>.
 124. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153:702–10, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.046>.
 125. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238–46, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193>.
 126. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of covid-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1707–15, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000798>.
 127. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: A nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut.* 2021;70:76–84, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322248>.
 128. Alhumaid S, Mutair AA, Alawi ZA, et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog.* 2021;13:17, <http://dx.doi.org/10.1186/s13099-021-00414-8>.
 129. Wong ZY, Koh JH, Muthiah M, et al. Proton pump inhibitors increases longitudinal risk of mortality, decompensation, and infection in cirrhosis: A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2024;69:289–97, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-023-08150-6>.
 130. Kahrilas P, Anastasiou F, Bredenoord AJ, et al. Proton pump inhibitors: rational use and use-reduction - The Windsor Workshop. *Dig Dis.* 2024;1–10, <http://dx.doi.org/10.1159/000538399>.
 131. Lee TC, McDonald EG. Deprescribing proton pump inhibitors: Overcoming resistance. *JAMA Intern Med.* 2020;180:571–3, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0040>.
 132. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175:784–91, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.42>.
 133. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1095–100, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.28649>.
 134. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): A prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *The Am J Gastroenterol.* 2003;98:1940–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07665.x>.
 135. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:247–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.021>.
 136. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:945–54, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03084.x>.
 137. Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, et al., The European Study Group. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: Double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ.* 1999;318:502–7, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7182.502>.
 138. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, et al. Omeprazole v ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A

- controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut*. 1994;35:590–8, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.35.5.590>.
139. Nagahara A, Hojo M, Asaoka D, et al. A randomized prospective study comparing the efficacy of on-demand therapy versus continuous therapy for 6 months for long-term maintenance with omeprazole 20 mg in patients with gastroesophageal reflux disease in Japan. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:409–17, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2013.878380>.
140. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD011969, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011969.pub2>.
141. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H, et al. A randomized prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract*. 2005;59:665–71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00564.x>.
142. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1531–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.81>.
143. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: Symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:515–22, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.746395>.